FACULTE DE MEDECINE
NECKER ENFANTS MALADES
UNIVERSITE PARIS V

ANNEE 1970

THESE

N° 31

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Pierre NOIROT

né le 4 juin 1938 à NEUILLY St FRONT

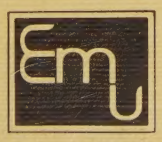
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

ETUDE DE 19 CAS D'HYPOTHYROIDIES

PRONOSTIC MENTAL ET PROBLEMES PSYCHO PEDAGOGIQUES

Président : M. R. MALLET, Professeur

EDITIONS MEDICALES  ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTE DE MEDECINE
NECKER ENFANTS MALADES
UNIVERSITE PARIS V

ANNEE 1970

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Pierre NOIROT

né le 4 juin 1938 à NEUILLY St FRONT

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

ETUDE DE 19 CAS D'HYPOTHYROIDIES

PRONOSTIC MENTAL ET PROBLEMES PSYCHO PEDAGOGIQUES

Président : M. R. MALLET, Professeur

EDITIONS MEDICALES ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A ma Femme

A ma fille

Avec ma plus tendre affection.

A ma femme

A ma fille

Avec ma plus tendre affection.

A mes Parents

en toute reconnaissance

A mes beaux parents,

A tous les miens

A Monsieur le Professeur R. MALLET

Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades

Qui m'a fait le grand honneur d'être son élève
et d'accepter la présidence de cette thèse

Qu'il veuille bien trouver ici l'assurance
de ma vive reconnaissance et de mon profond
respect.

A Monsieur le Professeur R. MAILLET

Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades

Qui m'a fait le grand honneur d'être son élève
et d'accepter la présidence de cette thèse

Qu'il veuille bien trouver ici l'assurance
de ma vive reconnaissance et de mon profond
respect.

Au Professeur agrégé J.L. de GENNES

Qui m'a confié le sujet de cette étude et m'a guidé de ses conseils et de son encouragement.

A mes Maîtres d'Externat :

Messieurs les Professeurs

PATEL (in memoriam)
CHIGOT
MATHE
ROUQUES
KOURILSKY
Jean WEILL
SERGENT
JULIEN MARIE
MOZZICONACCI

Messieurs les Professeurs Agrégés :

RIBIERE
HENNEQUET

PLAN

Introduction

Généralités

Matériel d'étude

Tableau des observations

Etude du niveau mental en fonction des différents paramètres

- Résultat d'ensemble
- Précocité des signes
- Age osseux
- Etiologie
- Intensité
- Traitement

Problèmes liés à la maladie et induits par le traitement

- Résumé d'observations
- Analyse des quelques problèmes

Conclusion.

L'hypothyroïdie congénitale est une maladie pour laquelle un traitement spécifique est réalisable.

On devrait donc pouvoir obtenir des résultats satisfaisants par une thérapeutique bien adaptée, instituée précocement et poursuivie de façon constante. Pourtant, l'observation montre que s'il en est pratiquement toujours ainsi sur le plan physique, le développement mental ne donne souvent pas les mêmes satisfactions.

En effet, d'autres facteurs sont également à considérer :

- le milieu socio-culturel et l'attitude parentale face aux problèmes posés par la maladie.
- les possibilités de scolarisation et son efficacité ; l'intérêt porté par le médecin traitant aux problèmes psychologiques particuliers posés par la maladie.
- la capacité intellectuelle considérée indépendamment de la maladie, les accidents néonataux éventuels.
- enfin, une encéphalopathie qui semble être le facteur le plus important : Elle peut être associée à l'hypothyroïdie, mais indépendante de celle-ci ou plutôt être la conséquence d'une altération cérébrale irréversible liée à une insuffisance de secrétion thyroïdienne dans la période ante et immédiatement postnatale.

ROLE DES SECRETIONS THYROIDIENNES SUR LA MATURATION DE L'ORGANISME EN VOIE DE CROISSANCE

L'expérience de singes, rendus hypothyroïdiens à la naissance et traités ensuite par de faibles doses de thyroxine de manière à réaliser les différents degrés d'hypothyroïdie, montre que les processus de croîssance et de maturation des différents tissus de l'organisme sont inégalement sensibles à l'insuffisance de thyroxine.

Quelques-uns de ces primates reçurent des doses assez petites pour montrer qu'un retard marqué de la croîssance squelettique peut apparaître tandis que d'autres systèmes organiques sont atteints uniquement de façon modérée. Une exception frappante doit être considérée : en effet, le cerveau dans ces circonstances, montre une diminution de volume parallèle au retard de croîssance squelettique.

Parce que la croîssance du cerveau est extrêmement rapide avant la naissance, ses besoins en hormones thyroïdiennes doivent être aussi grands ou peut-être plus grands que ceux du squelette.

A la naissance, le poids du cerveau est environ le tiers du poids qu'il atteindra à l'âge adulte. Durant les derniers mois de grossesse, il n'augmente pas seulement en taille mais il continue aussi son processus très complexe d'organisation neurale.

EFFETS DE LA THYROXINE SUR LE DEVELOPPEMENT CEREBRAL

I°/ Sur les structures neurales

Dans les hypothyroïdies réalisées expérimentalement, on peut

noter : - que la myélinisation est défectueuse et l'organisation cellulaire pauvrement développée.

- que les capillaires sont dilatés et réduits en nombre.

2°/ Sur la maturation cérébrale

On ne sait pas avec certitude si la thyroxine exerce un effet particulier sur la différenciation du tissu cérébral ou si la grande sensibilité du tissu cérébral en voie de développement peut être expliquée uniquement par les effets de son action connue sur les autres tissus.

- Certains supposent que l'insuffisance hormonale altère la polymérisation de la substance fondamentale et ainsi sa viscosité, réalisant un milieu défavorable pour la croîssance neurale.

- D'autres remarquent que :

a/ Le tissu cérébral adulte diffère des autres tissus, par exemple de celui du foie ou du rein.

En effet : - la thyroxine n'arrive pas à augmenter sa consommation d'oxygène;

- son énergie dépend des hydrates de carbone ;

- le turn-over des protéines et des lipides est relativement lent.

b/ Le tissu cérébral embryonnaire, au contraire, se comporte davantage comme le foie ou le rein car les protéines et les lipides sont rapidement synthétisés. On peut alors supposer une réponse similaire à l'hormone et certaines études semblent confirmer cette hypothèse : elle augmente la consommation d'oxygène et est nécessaire au développement de l'activité enzymatique normale au moins en ce qui concerne la succinique déhydrogénase et les activités des enzymes acétylcholinestérases et cholinestérases.

Il n'apparaît donc pas obligatoire d'invoquer une action particulière de l'hormone thyroïdienne sur le développement cérébral pour expliquer le retard mental de l'hypothyroïdien, mais il pourrait résulter simplement d'une formation altérée des protéines et des lipides de structure puisque l'hypothyroïdie engendre une diminution de la synthèse des enzymes protéiniques durant la phase critique de maturation cérébrale. Cette phase de maturation passée, il est improbable que, quelque quantité d'hormone

thyroïdienne qui soit, les dégâts puissent être réparés.

On conçoit donc l'importance de la précocité du diagnostic et le rôle primordial de l'étiologie : secrétion totalement absente ou partiellement conservée, mais insuffisante pour réaliser un développement normal.

M A T E R I E L D ' E T U D E

Les I9 malades qui font l'objet de notre étude sont des enfants dont le diagnostic a été porté dans le service de Monsieur le Professeur Julien MARIE (Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale - Hôpital des Enfants Malades - PARIS) et qui sont suivis à la consultation du service par Monsieur le Professeur agrégé Jean-Luc de GENNES.

Sont donc exclus de cette étude les enfants hypothyroïdiens dont les examens cliniques et biologiques ont été faits en cours d'hospitalisation, mais dont la surveillance ultérieure n'a pas été poursuivie.

Nos I9 jeunes malades ont été soumis régulièrement à des examens :

- cliniques
- radiologiques
- biologiques
- et psychologiques,

sur des périodes allant de 3 à 2I ans.

TABLEAU DES OBSERVATIONS

NOM	ETIOLOGIE	AGE DU DIAGNOST		Q.D.	SIGNES NEURO	
1 HASSEN A.	tr. de l'hormono-synthese	I0 ans	2 ans	63-56-50	.....	1
2 STEPHANE B.	ectopie	3 ans	3 mois	I00	.....	2
3 MICHEL C.	?	4 mois	?	43	.....	3
4 CLAUDE F.	?	I6 mois	naissance	50-45	.....	4
5 NOEL G.	athyréose	I an	?	62-64	crises épilep.	5
6 CATHERINE G.	ectopie	7 ans I/2	4 ans	98_83	.....	6
7 MARCEL J.	ectopie	8 ans	2ans I/2	45-49-55	.....	7
8 JOSE M.	tr.hormono synthèse	2ansI/2	?	56-56	anomalie épilepto à l'EEG.	8
9 JACQUELINE M.	ectopie	2 moisI/2	naissance	I04	.....	9
I0 GERARD M.	ectopie	3 moisI/2	naissance	I03	.....	10
II BRUNO M.	tr. hormo nosynthèse	I7mois	I0mois	I00	.....	11
I2 SYLVIANE P.	ectopie	I4 mois	3 mois	42-70-75-69-55	.....	12
I3 JOCELYNE P.	tr. hormonosynt.	I4 mois	6 mois	79-93	.....	13
I4 GERARD P.	tr.hormo nosynthese	4 mois	?	76-I02	.....	14
I5 YVES Q.	ectopie	8 ans	3 ans ½	I00	.....	15
I6 VALERIE R.	?	2moisI/2	derniers mois foetal	I00-I00	2 crises convulsives (3mois I/2/2ansI/2)	16
I7 DANIEL R.	?	I2 mois		60-80-70	.....	17
I8 THIERRY S.	athyréose	3 mois	dernier mois foetal	50-I06	.....	18
I9 PATRICIA W.	ectopie	6 ansI/2	3 ans	I05	.....	19

ENURESIE	TROUBLES CARACT.	TROUBLES DU LANGAGE	TRAITEMENT
1			
2 jusqu'à 6 ans I/2	agitation	présents	
3			trait. insuff.
4			trait. non suivi
5		présents	
6 lors d'un surdosage			
7			trait. irréguliè-rement suivi
12 jusqu'à 13 ans		présents	
13 jusqu'à 17 ans	présents		
14 présente à 14 ans	majeurs discrets	présents	
17 jusqu'à 6 ans		présents	
18 jusqu'à 7 ans	modérés		
19	présents	présents	

ETUDE DU NIVEAU MENTAL

DE NOTRE ECHANTILLON

EN FONCTION DE DIFFERENTS PARAMETRES

I - RESULTATS D'ENSEMBLE

Le niveau mental atteint lors du dernier examen psychologique est reporté dans le tableau suivant :

Nombre de cas	Q.D. ≥ 90	89-79	69-50	≤ 50
I9	IO	2	5	2
ZONE	normale	suffisante ou limite	débi-lité	imbécil-lité et idiotie

Nous voyons que le nombre de bons résultats (Q.D.> 90) représente environ la moitié de nos cas.

Si nous comparons nos chiffres à ceux publiés dans les études antérieures (cf. tableau emprunté à NEIMANN), nous voyons que l'étude la plus proche de la nôtre est celle de TOPPER.

Il semble, en effet, que les études portant sur des malades suivis régulièrement éliminent principalement les mauvais cas :

- opothérapie non contrôlée régulièrement
- mauvais résultats malgré le traitement, ce qui n'encourage pas les parents à revenir à la consultation ; ou débilité profonde qui entraîne le placement en asile.

Niveau mental en %

NIVEAU MENTAL en %

AUTEURS	ANNEE DE PUBLICATION	NOMBRE DE CAS	% ≤ 50	% 50 à 59	% 60 à 69	% 70 à 79	% 80 à 89	% ≥ 90
Radwin Michelson Berman, Kramer	I949	I2	25			I6,5	25	33,5
Topper	I95I	I8	38			0	I2	50
Bergstrand d'Avignon	I955	I00	58			25		I7
Smith, Blizzard Wilkins	I957	I28	27,4	I4,8		28,I		29,7
Canlorbe Lelong Aron	I959	39	23	30		I7		20
Frederich	I959	65	26	49			24	
Neiman, Pierson	I962	60	I2	I7	20	I8	I5	I8

PRECOCITE DE L'HYPOTHYROIDIE

Lorsque le myxoedème est décelé au cours des 6 premiers mois de la vie, on estime habituellement que le début réel de l'insuffisance thyroïdienne remonte à la période intra-utérine et il est généralement admis que le résultat mental est médiocre.

NIVEAU MENTAL

début des signes	≥ 90	90-70	70-50	≤ 50
naissance 6 mois	5		2	I
6 mois I an				I
I an 2 ans	2		I	
> 2 ans	3	I	3	

Cependant, nous observons dans notre tableau que sur les 8 cas diagnostiqués avant 6 mois, 5 ont un Q.D. > 90.

NEIMANN, dans son étude, relève que pour I/4 des cas de ce type (8/36), le Q.I. est > 80.

Par conséquent, la corrélation entre la précocité du début de l'hypothyroïdie et la gravité du pronostic mental ne peut être considérée comme absolue mais, là aussi, le diagnostic précoce a entraîné un traitement précoce, facteur qui nous semble, essentiel.

A l'opposé, pour les myxoedèmes décelés après I an, sur IO cas, nous comptons 5 bons résultats avec un Q.I. > 90 et 4 résultats moyens ou mauvais.

L'analyse des résultats les plus décevants montre que les signes, bien qu'existant sans doute plus précocement, n'ont pas attiré l'attention de l'entourage (d'où traitement différé).

A G E O S S E U X

L'étude de l'Age Osseux et la découverte de dysgénésie épiphysaire permettent mieux d'approcher le début réel de la maladie.

A/ - ETUDE DES SUJETS AVEC AGE OSSEUX ANTENATAL LORS DU DIAGNOSTIC

WILKINS a pu situer l'apparition de l'hypothyroïdie à un âge très précoce de la vie foetale. Il rapporte 3 observations où cette dysgénésie intéressait l'astragale et le calcaneum : malgré un traitement précoce et bien adapté, le niveau mental atteint fut médiocre.

Cette localisation des dysgénésies n'est pas fréquente. Nous ne l'avons pas rencontrée ; Madame ARON, et FREDERICH non plus, dans leur thèse.

Par contre, l'atteinte des épiphyses fémorales inférieures et tibiales supérieures est beaucoup plus fréquente et témoigne d'un début de l'hypothyroïdie qui se situe à la fin de la grossesse.

- L'épiphyse distale du fémur apparaît au cours des deux derniers mois foetaux et est présente à la naissance.

Selon CAFFEY, chez toutes les filles à terme
et chez 96 % des garçons à terme.

Selon CHRISTIE, chez 85 à 98 % des nouveaux-nés de 2,5 à 3 kg
et chez IOO % des nouveaux-nés de 3 à 3,5 kg.

- L'épiphyse proximale du tibia n'est présente à la naissance que chez les 2/3 des enfants à terme et sa limite supérieure d'apparition se situe à 3 mois.

Parmi nos observations, nous relevons 6 cas dont l'âge osseux permet de situer le début de la maladie à la fin de la grossesse ou dans les 2 premiers mois de la vie.

	Signes Cliniques	P. N.	RADIOS	Q.D.	Traitement
obsv. n° 4 Claude F.	diag. évident à I6 mois	2Kg260 grossesse gemellaire	Pts fémor. inf. dysgénétiques Pt. fémoral sup. droit absent	50	A I6 mois
obsv. n° I9 Jacqueline M.	I° signes fonctionnels dans la période néonatale	4Kg350	Pt tibial supérieur absent	I04	A 2 moisI/2
obsv. n° I0 Gérard M.	diag. évident à 3 mois I/2	3Kg300	dysgénésie des noyaux du genou et tibio-tarsienne	I03	A 3 moisI/2
obsv. n° I2 Sylviane P.	diag. à I5 mois	3Kg350	Pt irrégulier et fragmenté du cuboïde et du fémoral supérieur droit	55	A I5 mois
obsv. n° I6 Valérie R.	diag. à 2moisI/2 ictère prolongé	2Kg990	Pt du genou absent pas de cuboïde	I00	A 3moisI/2
obsv. N° I8 Thierry S.	diag à la naissance évident à 3 mois	4Kg050	seul est présent le Pt fémoral inf. dysgénétique	I06	A 3 mois

Sur ces 6 observations, 4 sujets ont obtenu un Q.D. > I00 (ceux-là mêmes qui ont reçu un traitement précoce), et 2 un Q.D. < 60 (les deux traités le plus tardivement).

Madame ARON, dans sa thèse, rapporte 7 cas dont aucun n'atteint un niveau mental normal.

FREDERICH, lui, signale I6 cas dont 4 avec un Q.D. normal.

Mais, malgré la variation de ces résultats, la dysgénésie ne nous semble pas suffisante pour porter un mauvais pronostic.

B/ DANS LES MYXOEDEMES APPARUS SECONDAIREMENT ,

L'écart entre l'âge osseux et l'âge chronologique est parfois considérable, pouvant aller jusqu'à 5 ans.

On remarque que : plus la période d'hypothyroïdie non corrigée est longue et plus l'âge osseux est bas, moins le niveau mental est satisfaisant.

ainsi, - obsv. n° I (Hassen A.), diagnostic à I0 ans,
A.O. = I8 à 24 mois,
Q.D. = 50

et - obsv. n° I9 (Patricia V.)
à l'opposé diagnostic à 6 ans I/2
A.O. = 3 ans
Q.D. = I05

ETIOLOGIE DE L'HYPOTHYROIDIE

Lors de son étude sur le pronostic mental WILKINS distinguait les cretins qui ont apparemment une athyreose complète (comme en témoigne la présence de signes évocateurs dans les 2 ou 3 premiers mois de la vie) et les enfants qui ont une hypothyroïdie acquise après l'âge de 2 ou 3 ans. Il opposait la perspective d'un mauvais résultat dans le premier cas (bien que non absolue) aux bons résultats du myxoedème acquis.

Les études ultérieures de Joseph CANLORBE ont attiré l'attention sur le rôle de l'étiologie dans le pronostic sans lui accorder sa place primordiale. NEIMANN et Collaborateurs ont complété cette étude en montrant l'importance d'un trouble de migration thyroïdienne dans la génèse de l'hypothyroïdie. Leur étude révèle qu'un nodule thyroïdien peut être mis en évidence dans 3/4 des cas. Tous les degrés d'hypothyroïdie sont réalisés en fonction du volume de ce nodule persistant, allant de l'hypothyroïdie sévère dépistée précocement à l'hypothyroïdie fruste diagnostiquée tardivement voire au moment de la puberté. L'absence totale de tissu fixant réalise la forme sévère d'hypothyroïdie ; par ailleurs la glande n'est en place qu'une fois sur 4.

ROLE DE L'ETIOLOGIE A TRAVERS NOS CAS

ectopie	absence de tissu fixant	trouble de l'hormonosynthèse	non classé
8	2	5	4

PRONOSTIC MENTAL EN FONCTION DE L'ETIOLOGIE

	> 90	70-89	50 69	< 50
ECTOPIE	5	I	2	
ATHYREOSE	I		I	
TROUBLE de l'HORMONOSYNTHESE	3		2	
NON CLASSE	I	I		2

I°/ ECTOPIE

Nous notons que dans 2/3 des cas le Q.D. est normal. Parmi ces bons cas 2 sur 5 se sont manifestés précocement (avant 6 mois) et 3 tardivement (après 2 ans). Ce concept d'ectopie permet d'expliquer l'évolution favorable de certains myxoedémateux qui,malgré une insuffisance thyroïdienne précoce et apparemment sévère,acquièrent,s'ils sont correctement traités,un développement mental parfait ; un nodule thyroïdien, même petit, les a mis à l'abri , au cours de la vie intra-utérine, de lésions irréversibles. NEIMANN note cependant parfois une inefficacité quasi complète de l'opothérapie malgré un diagnostic et un traitement précoce. Il suggère la coexistence de l'hypothyroïdie avec une encéphalopathie d'autre origine, au premier rang duquel il place les incidents obstétricaux particulièrement fréquents en raison du poids de naissance élevé.

Chez nous,l'analyse des mauvais cas ne semble pas due à une encéphalopathie mais plutôt au retard apporté au diagnostic auquel s'ajoute un milieu socioculturel médiocre.

II°/ ABSENCE DE TISSU FIXANT

NEIMANN sur 6 cas, n'obtient aucun résultat satisfaisant : malgré un traitement précoce et régulier, 4 fois le Q.D. est resté < 80 ; une fois, il était même < 50 ; cet auteur note en outre qu'un très mauvais résultat est rare, sans doute à cause de la précocité de l'hypothyroïdie et des signes cliniques évidents qui ont permis l'instauration d'une thérapeutique précoce.

Parmi nos deux cas,nous remarquons un bon et un mauvais résultat.

obs. 5 : apparition des troubles notés dans le premier mois et diagnostic vers I an Q.D. = 60

obs. I8: diagnostic et traitement ont été établis à trois mois : le Q.D. de IOO étonne par rapport aux résultats des autres études ; cependant une réserve doit être faite : la scintigraphie a été effectuée après un an de traitement, sans arrêter l'extrait thyroïdien et après 3 injections de T.S.H. (IOO U x 3)

III°/ GLANDE THYROIDE EN PLACE

Ce groupe recouvre cinq troubles de l'hormonosynthèse :
parmi ceux-ci, nous comptons trois bons résultats (Q.D.$\geqslant$90)
et deux mauvais résultats (Q.D.$<$70)

Mais le petit nombre de cas ne permet pas de tirer une conclusion.

INTENSITE DE L'HYPOTHYROIDIE

L'intensité de l'hypothyroïdie ne peut se définir que sur un ensemble de signes cliniques donnant à l'enfant :

- soit un aspect seulement évocateur,
- soit un aspect caricatural ou typique.

Ce classement, simple à priori, s'avère très délicat dans la pratique. En effet, l'appréciation diffère selon les observateurs, et, dans un certain nombre de cas, les enfants ont été traités avant leur admission dans le service.

D'autre part, l'impression de gravité du myxoedème repose essentiellement sur l'importance des signes fonctionnels et l'intensité de l'infiltration cutanéo-muqueuse, signes notés dans les premiers mois ou premières années de la vie ; en revanche, le retard de croîssance et des acquisitions motrices n'apparaît que secondairement.

Malgré ces difficultés, nous avons tout de même tenté de classer nos sujets selon ces critères :

Q.D. en fonction de l'intensité

zone de niveau	nombre de cas	Q.D. $\geq$ 90	89-70	69-50	$\leq$ 50
hypothyroïdie sévère	IO	3	2	3	2
hypothyroïdie modérée	9	7		2	

Ces chiffres se rapprochent de ceux donnés par FREDERICH (33 sévères et 32 modérés).

Ils sont encore assez près de ceux de NEIMANN (36 sévères et 24 modérés), mais s'éloignent de ceux donnés par Madame ARON (27 sévères 8 modérés).

- l'Analyse de notre tableau montre qu'hypothyroïdie sévère ne va pas toujours de paire avec un mauvais niveau mental.

Nous verrons ultérieurement que l'étiologie et la précocité du traitement jouent sans doute à ce propos un grand rôle.

- Parmi les hypothyroïdies modérées, la grande majorité des cas obtient un niveau mental normal, et même les deux mauvais résultats ne sont pas catastrophiques.

Cette étude va dans le même sens que celles des auteurs qui se sont jusqu'ici intéressés à ce problème.

En Conclusion , si l'appréciation de la gravité du myxoedème est difficile à établir, il existe un rapport significatif entre l'intensité des signes et le pronostic mental.

ROLE DU TRAITEMENT

Une hormonothérapie à doses suffisantes, instituée précocement et poursuivie de manière régulière joue un rôle majeur dans la qualité des résultats obtenus.

L'action d'un traitement précoce est évidente dans le groupe des hypothyroïdies d'emblée grave, dont les signes cliniques sont apparus avant l'âge de 3 mois, comme le montre le tableau suivant :

NIVEAU MENTAL

Age de début du traitement	≥ 90	70-89	50-69	≤ 50	
0 - 3 mois	3				Début de l'hypothyroïdie avant 3 mois
3 - 6 mois	I			I	
6mois - I an					
I an			2	I	

WILKINS avait déjà fait cette constatation : "Chez les crétins qui ont apparemment une athyréose complète, comme en témoigne la présence des signes caractéristiques dans les 2 ou 3 premiers mois de la vie, la perspective d'un développement mental normal n'est pas entièrement sans espoir, pouvru qu'un traitement adéquat soit commencé précocement. Sur 22 enfants athyréotiques traités avant 6 mois, IO ont atteint un niveau

intellectuel normal alors que tous ceux qui ont été traités après l'âge de I an sont des débiles mentaux.

Dans un deuxième tableau, nous établissons le rapport entre le niveau mental atteint et l'âge de début du traitement chez les hypothyroïdiens dont les signes cliniques sont apparus plus tardivement (après l'âge de I an). :

NIVEAU MENTAL

âge de début du traitement	≥ 90	70-89	50-69	≤ 50	
I à 2 ans	2		I		Début de l'hypothyroïdie après I an
2 à 6 ans					
6 ans	2	I	2		

Par opposition au groupe précédent, il apparaît ici qu'il n'y a pas de relation étroite entre le niveau mental atteint et l'âge du début du traitement. On rejoint là l'opinion de NEIMANN lorsqu'il conclut :
"Le bénéfice relatif d'une thérapeutique précoce n'est évident que si on a isolé des groupes de malades dont le degré d'insuffisance thyroïdienne est identique ; il n'apparaît que pour le groupe des hypothyrodies sévères."

Cela confirme le rôle des hormones thyroïdiennes sur le développement cérébral : chez les malades dont le diagnostic a été tardif parce que l'insuffisance thyroïdienne s'est installée secondairement (thyroïde ectopique - trouble de l'hormonogénèse), le cerveau au cours de sa phase de développement et de myélinisation rapide n'a pas souffert. WILKINS, dans son étude, pouvait noter :
"Chez les crétins qui ont une aplasie thyroïdienne partielle et qui présentent une installation insidieuse, progressive des symptômes pendant la première ou les deux premières années de la vie, 40 % environ atteignent un niveau

relativement normal, même quand le traitement n'a été commencé que lorsqu'ils avaient de deux à six ans, ou même plus. Chez les enfants qui ont une hypothyroïdie acquise après l'âge de deux ou trois ans, le développement cérébral est déjà total et son altération ne survient habituellement pas, même si la déficience thyroïdienne reste sans traitement pendant plusieurs année".

Ainsi dans notre étude, les deux malades, chez qui le traitement a été commencé après 6 ans et qui obtiennent un mauvais niveau mental, avaient une hypothyroïdie dont les premiers symptômes sont apparus avant la 2ème année.

obs. I - Le diagnostic est porté à I0 ans ; il existait un nanisme dysharmonieux (T: I05 cm), l'âge osseux était situé entre I8 mois et 2 ans - le Q.D. atteint est de 50.

obs. 7 - Malade vu à I0 ans ; l'âge osseux était de 2 ans I/2, mais il faut noter que l'enfant avait pris des hormones thyroïdiennes prescrites 2 ans plus tôt pendant une période indéterminée. Le Q.D. atteint n'est que de 55.

A ces deux mauvais cas, s'opposent les deux observations suivantes dont l'insuffisance hormonale s'est faite sentir après 2 ans.

obs. I5 - A 7 ans I/2, un retard statural est le motif de la consultation. Le développement psychomoteur avait été normal (marche à I4 mois) ; la maturation osseuse avant le début du traitement atteignait 3 ans I/2. Le Q.D. atteint est supérieur à I00.

obs. I9 - Une asthénie (difficulté pour descendre les escaliers), une petite taille, une lenteur intellectuelle permettent le diagnostic à 6 ans I/2. L'âge osseux au premier examen était de 3 ans. Le Q.D. avant la thérapeutique était de I05.

On peut conclure que les hormones thyroïdiennes ne jouent plus un rôle majeur dans la maturation cérébrale après l'âge de 2 ans, mais leur absence rend ces enfants apathiques, flegmatiques et lents dans leur réponse.

L'opothérapie entraîne des modifications de l'émotivité et de

la personnalité qui peuvent être déconcertantes.

Par ailleurs, ces malades présentent des difficultés particulières qui peuvent gêner leur scolarité et être responsables de mauvais résultats malgré un niveau mental satisfaisant : nous allons étudier ces problèmes dans le prochain chapître.

ANALYSE DE QUELQUES PROBLEMES PARTICULIERS

LIES A LA MALADIE

ET INDUITS PAR LE TRAITEMENT

L'apathie, l'inertie, l'hypotonie sont des signes classiques du myxoedème.

Le traitement va modifier de façon importante le comportement de ces malades qui posent alors parfois de gros problèmes d'adaptation socio-familiale.

Parmi nos I9 cas, nous avons choisi 7 observations particulièrement intéressantes à ce sujet.

Et, après les avoir présentées, nous essaierons d'étudier les difficultés qui surviennent chez ces malades et la nécessité d'une adaptation thérapeutique.

OBSERVATION N°2

Stéphane B.

Enfant né après le terme prévu ; il pesait 4 kg. Dès les premiers mois, la mère note une certaine difficulté pour boire, une constipation, et progressivement, un retard statural s'installe.

L'apathie inquiète l'entourage.

Il est adressé à la consultation à l'âge de 3 ans, et se présente sous l'aspect d'un nanisme dysharmonieux (taille : 80 cm ; membres inférieurs courts ; ensellure lombaire marquée).

Par ailleurs, il frappe par :

- le teint jaunâtre des pommettes
- les lèvres un peu pâles ;la peau est sèche et rugueuse
- les extrémités froides
- une hypertrophie des mollets
- un comportement trop calme

Parmi les examens effectués, citons :

- le cholestérol à 2,77 g
- l'âge osseux aux environs de 3 mois
- l'iode sérique est évalué aux environs de I γ
- les examens à l'iode radioactif révèlent l'existence d'une ectopie thyroïdienne en position linguale
- le niveau mental est cependant satisfaisant :
  au BOREL-MAISONNY, il réussit les épreuves de 2 ans I/2 et même certaines de 3 ans. Pendant le test, il se révèle lent mais appliqué et capable d'attention soutenue.

On commence le traitement avec 2,5 cg d'EX.TH.à 3 ans I/2

- il mesure 85 cm
- Depuis 3 mois, il reçoit 5 cg d'EX.TH. et les tolère bien
- On note un net progrès psychomoteur
- L'âge osseux se situe maintenant aux environs de I an

à 4 ans

- il mesure 90 cm
- il est à 7,5 cg d'EX.TH. bien supportés mais :
- le sommeil est agité avec énurésie quotidienne

à 5 ans

- mesure IOO cm
- l'âge osseux se situe vers 3 ans I/2
- est euthyroïdien
- et, malgré la nervosité, l'agitation, l'énurésie nocturne, on continue l'EX.TH. à la dose de 7,5 cg

à 5 ans I/2 : - I03 cm
- l'âge osseux est également en retard et se situe vers 4ans.
- Il est euthyroïdien, mais l'agitation permanente fait essayer la thyroxine à raison de 3 gouttes par jour

à 5 ans 8mois - le niveau mental est évalué à 99 au BINET-SIMON
- le retard de langage observé jusqu'ici semble se combler mais légère difficulté de prononciation pour les J et les L
- la latéralisation est encore imparfaite et on observe une légère tendance à la gaucherie
-- Pendant la passation des tests, bien que très à l'aise, il a semblé nerveux, fixant mal son attention et ne faisant que ce qu'il veut.
- On essaie de donner 4 gouttes de thyroxine auxquelles on ajoute I0 gouttes d'halopéridol faible.

à 6 ans - I06 cm
- la mère a été obligée de ramener les doses de thyroxine à 3 gouttes/j. car le pouls était à I60 en période de semi-activité.
- a cette dose, l'enfant est moins nerveux mais il est toujours énurétique.

à 6 ans I/2 - I08 cm
- il supporte bien 4 gouttes de thyroxine
- la prescription de Tofranil a pratiquement fait disparaître l'énurésie mais le sommeil reste toujours agité
- l'institutrice note que l'apprentissage du langage écrit est satisfaisant malgré une tendance à disperser son attention. Le dessin et les travaux manuels montrent que l'enfant est malhabile.

à 7 ans - II2 cm
- le retard osseux est d'environ 2 ans
- il reçoit 5 gouttes de thyroxine, ce qui l'énerve un peu il reçoit toujours du tofranil le soir et l'énurésie a complètement disparu depuis quelques mois.

à 7 ans 8mois - petits signes de surdosage
- l'énurésie reprend
- on propose alors le Cynomel à raison de 25 à 50 gamma par jour

à 8 ans I/2 - l'enfant toujours très agité, instable en classe, mais les résultats scolaires sont bons dans l'ensemble.

En CONCLUSION - Thyroïde ectopique traitée à 3 ans.
A 7 ans, il existe toujours un retard statural et osseux. Des troubles du langage, une grande agitation psychomotrice et une énurésie sont à remarquer, mais le niveau mental est bon.

OBSERVATION N° I2

Sylviane P.

Cette enfant est adressée à la consultation à l'âge de I4 mois pour un retard staturopondéral et psychomoteur.

La grossesse et l'accouchement se sont déroulés normalement. Le poids de naissance était de 3.350 Kg.

Le développement psychomoteur est en effet mauvais puisque le Ier sourire n'est noté qu'à 5 mois, qu'elle tenait difficilement sa tête à 9 mois et ne tient pas assise à I4 mois.

Lors de l'admission,

- elle mesure 66 cm (- 4 DS) et pèse 7.800 Kg
- elle est calme, ne sourit pas et ne s'intéresse pas à l'entourage
- le visage est rond, un peu infiltré ; la langue est épaisse ; le cri un peu rauque
- la peau est sèche et froide
- on observe une hernie ombilicale
- les radios osseuses ne montrent que les points d'ossification du genou, le cuboïde et l'ombre du grand os à la main
- le cholestérol est à 3,I0 gr litre
- une étude isotopique faite ultérieurement montrera une fixation d'I I32 égale à
  - 4° heure : I3 % avec fixation en position linguale
  - 7° heure : 3 %

Le traitement thyroïdien est commencé 2 jours après son admission :

2 cg puis 2 cg5 par jour

Des modifications morphologiques et un éveil certain sont rapidement observés.

Un essai temporaire à 3 cg est mal supporté dans ces premiers mois (amaigrissement, nervosité)

à I9 mois
- l'enfant reçoit 6 gamma de trithyrone
- elle mesure 82 cm
- son intérêt pour l'entourage est limité, son activité gestuelle sommaire, son langage réduit à quelques monosyllabes.
- le développement postural et moteur est évalué à 8 ou 9 mois mais le développement intellectuel ne dépasse pas 8 mois.

- On a l'impression d'une légère régression par rapport à une étude antérieure, ce qui va d'ailleurs de pair avec la réapparition de signes du myxoedème
- on augmente la trithyrone jusqu'à 12 gamma, traitement qui sera remplacé un peu plus tard par 3 cg d'EX.TH. (vers 2ans)

à 3 ans I/2
- 95 cm
- elle reçoit 3 cg d'EX.TH. tous les jours, et les tolère bien
- l'âge osseux est presque en rapport avec l'âge chronologique
- le niveau mental se situe vers 2 ans I/2 avec un retard plus marqué sur le plan du langage

à 4 ans
- on note un léger progrès du langage avec apparition de phrases de 3-4 mots ; mais il existe une mauvaise articulation plus que des troubles de l'idéation

à 5 ans
- mesure I09 cm et reçoit 3 cg d'EX.TH.
- Euthyroïdienne, elle est calme dans la journée et jouit d'un bon sommeil mais est énurétique
- son langage est encore pauvre, la parole saccadée, explosive et une rééducation orthophonique est prévue
- on décide de monter à 4, puis 5 cg d'EX.TH.

à 6 ans
- bon développement somatique ; l'âge osseux est en rapport avec l'âge chronologique
- A 5 cg d'EX.TH. il n'y a aucun signe de surdosage
- le Q.I. est estimé à 70. On note de bonnes acquisitions dans le domaine du langage malgré la persistance de quelques confusions.
- l'attention est assez dispersée
- l'énurésie nocturne persiste

à 7 ans
- I22 cm
- reçoit toujours 5 cg d'EX.TH.
- elle est entrée en classe de perfectionnement, s'y montre très sage et très coopérante mais présente de grosses difficultés pour apprendre et retenir

à 8 ans
- le même traitement est continué
- par négligence de la mère, la fréquentation scolaire est irrégulière
- le Q.I. est évalué à 75

à 9 ans
- l'âge osseux est normal ; la taille également
- l'écriture est satisfaisante mais n'en est qu'au stade de lecture syllabique et l'orthographe est encore phonétique

à I0 ans I/2
- en classe, elle est appliquée, attentive
- la lecture n'est pas encore courante, mais rythmée et hésitante
- son Q.I. est évalué à 69

- elle est active en milieu familial, mais timide en dehors
- l'énurésie persiste toujours

à I2 ans
- début de puberté
- les doses sont augmentées (0,05 ; 0,06; 0,07)

à I3 ans
- n'est pas réglée
- l'EX.TH. a été remplacé par de la thyroxine : 3 gouttes puis 4
- l'énurésie, qui avait disparu lors d'un arrêt thérapeutique pour exploration, réapparaît avec la reprise du traitement
- on conseille de donner la thyroxine à raison de 5 gouttes en période scolaire et 6 gouttes pendant les vacances

à I3 ans I/2
- le développement pubertaire est normal; elle a présenté quelques pertes irrégulières
- le travail, dans un centre d'apprentissage, est médiocre
- le Q.I. est estimé globalement à 55 : "débilité homogène" L'attention est pourtant meilleure qu'en I967. La bonne volonté est extrême mais il n'y a pas d'acquisitions vraiment nouvelles ni de progrès de jugement ou de raisonnement.
- les possibilités de compréhension et de réflexion sont supérieures à 55, mais elles sont mal exploitées. L'enfant ne semble pas épanouie en classe ; elle a pris l'habitude de l'échec.
- elle est, par ailleurs, toujours énurétique

En Conclusion
- Thyroïde ectopique, traitée à I4 mois mais un retard des acquisitions motrices est noté au départ et cela sera nettement confirmé par un mauvais résultat mental.
  Les troubles du langage et l'énurésie émaillent l'évolution
  En revanche, sur le plan somatique, les résultats sont excellents.

OBSERVATION N° I3

Jocelyne P.

Elle est vue pour la première fois à I4 mois, pour des signes frustres de myxoedème.

Sa taille : 0 m 70
Son poids : 8.I50 Kg

Elle est pâle ; le faciès légèrement infiltré ; la langue est relativement grosse. Elle est hypotonique (commence juste à se tenir assise) et n'a pas encore de dent.

L'âge osseux se situe aux environs de 6 mois.

L'extrait thyroïdien est donné aussitôt à la dose de 2 cg, ce qui entraîne rapidement un éveil certain.

Plus tard, une étude isotopique montrera qu'il s'agit d'un trouble de l'hormono-synthèse.

Evolution :

à 22 mois
- il existe 3 centres d'ossification au niveau du poignet (2 ans)
- la dose d'extraits thyroïdiens n'est que de 2 cg 5 jours sur 7 , en raison de l'agitation psychomotrice

à 3 ans
- mesure 92 cm
- la radio du poignet montre 4 points d'ossification (2 ans I/2)
- elle reçoit 5 cg d'extraits thyroïdiens 5jours/7

à 6 ans 4mois
- mesure II2 cm
- l'âge osseux est en rapport avec l'âge chronologique
- le niveau mental, au test de TERMAN, est de 5 ans 8 mois
- l'E.E.G. montre quelques anomalies paroxystiques
- le traitement est toujours de 5 cg 5 jours/7

à 7 ans 6mois
- ne reçoit plus que 4 cg5 jours/7
- elle souffre toujours d'énurésie nocturne et parfois même diurne

- a la palpation du cou, on sent l'isthme thyroïdien ; mais elle ne présente par ailleurs aucun signe de surdosage

à IO ans
- mesure I3I cm
- l'énurésie nocturne persiste
- l'enfant a mauvais caractère et est opposante
- on prescrit 6 puis 7 cg d'EX.TH. auxquels on ajoute gardénal plus melleril.

à I2 ans
- elle reçoit 7,5 cg d'EX.TH.
- toujours énurétique ; elle commence sa puberté

à I3 ans
- mesure I48 cm
- reçoit maintenant IO cg d'EX.TH.
- la puberté se déroule normalement
- le Q.I. est estimé à 79
- on essaie de baisser les doses d'EX.TH. car les résultats scolaires sont mauvais ; les difficultés sont plus marquées pendant les périodes d'anxiété et de pré-examens.
  Après quelques mois à une dose faible, on repasse à IO cg

à I4 ans
- avec ces IO cg d'EX.TH., la courbe de croîssance est satisfaisante
- le problème de l'énurésie s'arrange (n'urine au lit qu'une fois par semaine environ) mais s'aggrave à nouveau pendant les périodes d'inquiétude
- le niveau mental est évalué à 93

à I5 ans
- premières règles
- lors de l'exploration isotopique (pour préciser le type de trouble de l'hormonosynthèse), l'énurésie disparaît avec l'arrêt thérapeutique temporaire (2 mois)
- est remise à 5 cg seulement d'EX.TH.

à I7 ans
- elle reçoit toujours 5 cg d'EX.TH.
- un essai à 7,5 cg fait réapparaître l'énurésie, d'où retour à la dose antérieure.

à I8 ans
- etant données les difficultés pour monter les doses d'E.X. T.H. on prescrit 4 gouttes de thyroxine

à I9 ans
- elle reçoit 6 gouttes de thyroxine qu'elle tolère parfaitement Son adaptation sociale ne pose pas de problème majeur : elle fait actuellement une école de dactylographie.

En Conlusion
- Trouble de l'hormonosynthèse, diagnostiqué et traité à I4 mois. Les résultats sont excellents sur le plan somatique ; le niveau mental obtenu est dans les limites normales, mais des difficultés caractérielles et une énurésie nocturne persistante limitent la dose d'EX.TH. puisqu'à I7 ans elle ne tolère que 5 cg.

OBSERVATION N° I4

Gérard P.

Frère de la précédente, il pesait 4.I00 kg à la naissance après une grossesse prolongée de 3 semaines.

Le traitement est commencé à 4 mois par le médecin traitant qui fait le diagnostic sur les signes suivants : bouffissure du visage ; protrusion de la langue ; toux rauque ; difficultés de déglutition ; hypotonie et constipation.

De 4 à 2I mois - âge auquel l'enfant est vu chez nous pour la première fois il a reçu 2 cg d'EX.TH. tous les jours.
- l'aspect morphologique est normal
- l'enfant commence à marcher
- l'âge osseux est de 23 mois
- le niveau psychomoteur évalué au GESELL montre :
  - motricité de I5 mois
  - adaptabilité I an
  - réactions sociales de I5 mois
  - langage 40 semaines (la possibilité d'une surdité est envisagée)
- la dose d'EX.TH. est passée à 2,5 cg puis 4 cg

à 3 ans
- après un arrêt pendant 2 mois du traitement, le test de fixation d'I I32 montre :
  - I° Heure : 70 %
  - 7° Heure : 9I %
- l'épreuve au thiocyanate est négative

à 4 ans
- il mesure 99 cm (normal)
- il reçoit 3 cg d'EX.TH. 5jours/7
- des progrès dans le domaine du langage sont notés
- il est, par ailleurs, euthyroïdien

à 5 ans
- il mesure I06 cm
- il y a eu de gros progrès de langage mais l'enfant est très coléreux, très instable (agitation incessante), jette à terre tous les objets, durant l'examen, etc.,...) En raison de cette agitation psychomotrice, on ajoutera de l'atarax à l'EX.TH. (2cg, 5 jours/7)
- le sommeil est également agité et la propreté nocturne n'est pas encore acquise.

à 6 ans
- le développement somatique est normal
- l'âge osseux est en accord avec l'âge chronologique
- mais l'agitation psychomotrice est toujours importante, ce qui fait essayer théralène et largactil
- le Q.I. est à 76

à 8 ans
- il ne tolère que 5 cg d'EX.TH. 5 jours/7
- l'agitation, l'instabilité (principalement à l'école) font décider une rééducation psychomotrice.
- l'énurésie persiste, mais il est intéressant de noter qu'elle avait disparu lors de l'arrêt du traitement pour exploration

à II ans
- Le Q.I. est monté à I02 ;il passe en 6ème sans examen
- il reçoit alors 7,5 cg d'EX.TH.

à I3 ans
- il débute sa puberté
- la persistance de l'énurésie fait baisser la dose thérapeutique à 5 cg
- mais, devant l'absence d'amélioration de l'énurésie, on donne IO cg de tofranil

à I4 ans
- l'énurésie semble nettement contrôlée par le tofranil mais persiste encore I ou 2 fois par semaine

à I5 ans
- ne tolère toujours que 5 cg d'EX.TH.
- les difficultés caractérielles sont toujours présentes mais avec un peu moins d'acuité
- l'enfant va passer en 3ème

En Conclusion
- Trouble de l'hormonosynthèse, diagnostiqué et traité précocement.

Excellents résultats sur le plan somatique, bons en ce qui concerne le développement mental mais l'opothérapie a induit des troubles du caractère et une énurésie difficilement contrôlés, en l'absence de tout surdosage.

OBSERVATION N° I7

Daniel R.

L'enfant pesait 4.500 Kg à la naissance, la grossesse et l'accouchement se sont déroulés sans incident.

Dès 3 mois, le tableau du myxoedème s'enrichit progressivement
- bouffissure du visage
- macroglossie
- extrémités froides et cyanosées ; peau sèche
- difficulté pour prendre le biberon
- constipation
- somnolence

A l'âge de 7 mois, un traitement est donné en ville, équivalent à 4 cg d'EX.TH., ce qui entraîne une amélioration rapide. Malheureusement, il n'est poursuivi que 4 semaines.

Ce n'est qu'à I an que l'enfant est vu dans le service avec le tableau typique de myxoedème;

- L'âge osseux n'a pas été estimé avec précision ; la radio du poignet ne montre aucun point d'ossification
- le niveau mental, pour I2 mois d'âge réel est estimé à 7 mois
- dès l'admission, l'EX.TH. est donné à la dose de 2 cg, puis monté progressivement jusqu'à 4cg

à 2 ans
- il mesure 78,5 cm (-3 déviations standards)
- cliniquement, il est euthyroïdien mais l'âge osseux reste cependant très en retard puisqu'il n'est estimé qu'à I0 mois
- à peu près à la même époque, le Q.D. est évalué aux environs de 80
- l'enfant qui recevait 4 cg d'EX.TH. voit sa dose monté jusqu'à 6 cg

à 4 ans
- il rattrape progressivement son retard statural et mesure 95 cm
- en revanche, le ratard intellectuel s'affirme (âge mental 3 ans). La compréhension est bonne mais les lacunes sont importantes dans le domaine du langage :

- vocabulaire pauvre, limité à une dizaine de mots
- difficulté d'articulation
- n'associe pas encore 2 mots

à 5 ans
- il reçoit IO cg d'EX.TH. et les tolère bien
- le langage s'est amélioré
- l'enfant ne présente pas d'agitation psychomotrice mais la propreté nocturne n'est pas parfaitement acquise
- l'âge osseux est en rapport avec l'âge chronologique. Cependant la taille de l'enfant reste inférieure à la moyenne (ne mesure que IOO cm) mais, à ce propos, il faut noter les petites tailles familiales (Père I57 et Mère I56)

à 6 ans
- il mesure IO5 cm
- un essai à I2,5 cg d'EX.TH. n'a pas modifié la courbe de croîssance. Mais, bien qu'il n'y ait pas de signe majeur d'intoxication thyroïdienne, l'enfant devient assez nerveux. On a pu noter, en particulier, une énurésie pendant environ I mois à la suite d'un arrachage de dent.
On décide alors de redescendre la dose à IO cg

à 6 ans I/2
- un nouvel essai à I2 cg d'EX.TH. est tenté et bien toléré
- l'énurésie a complètement disparu
- l'âge osseux est légèrement en retard puisque, pour un âge chronologique de 6 ans I/2, il se situe entre 5 et 6 ans.
- Les résultats scolaires sont médiocres. L'âge mental est évalué à 4 ans 7 mois au BINET-SIMON, d'où Q.I. : 70.
On note en particulier des échecs aux épreuves de langage du niveau de 4 ans. Intimidé par la situation de test, il
e est paraît-il, plutôt très bavard chez lui
- il existe un trouble de l'articulation
- on décide de monter les doses d'EX.TH. à I5 cg pendant la période des vacances scolaires.

à 7 ans
- il mesure IIO cm et a pris 3,5 cm en 2 mois I/2, ce qui est un bon rythme de rattrapage
- le traitement est bien supporté : le sommeil est calme,et il n'urine qu'exceptionnellement au lit.
- on note une baisse du rendement scolaire, liée à une certaine lenteur intellectuelle
- on passe à 20 cg d'EX.TH.

à 8 ans
- mesure II7 cm (est dans le 2° couloir de D.S)
- il tolère très bien les 20 cg d'EX.TH., n'est pas d'une nervosité excessive. En revanche, l'énurésie réapparaît plusieurs fois par semaine.
- on décide de donner de la thyroxine à raison de 3 ou 4 gouttes en alternance

à 8 ans I/2
- l'âge osseux est un peu en retard par rapport à l'âge chronologique
- aux mêmes doses de thyroxine que ci-dessus, on ajoute I comprimé de cynomel

à 9 ans

- mesure I23 cm
- le rendement scolaire est médiocre. Malheureusement, pour des raisons d'ordre matériel, l'enfant n'a pu être mis en classe de perfectionnement.
- l'énurésie persiste de façon intermittente, ce qui fait essayer le tofranil
- l'étude psychologique donne :

  au WISC : Q.I. V : 89
  Q.I. P : 75
  Q.I. G : 80

Le psychologue note "qu'on a l'impression de progrès nets mais inégaux, par rapport aux tests précédents".
Des difficultés de comportement ne permettent pas d'exploiter correctement les possibilités de Daniel(grande nervosité sous forme d'agitation discrète mais continue : pianotte, par exemple).

Les difficultés d'expression verbale subsistent : articulation floue ; tendance à bégayer ; langage réduit, puéril ; détourne les difficultés,
signes de dyslexie (inversions) et lacunes de nature dysorthographique.

Le "test du bonhomme" est supérieur au WISC, ce qui indique des virtualités subnormales.

En Conclusion - Hypothyroïdie précoce, chez lequel le diagnostic et le traitement ont été effectués tardivement.

Le niveau mental est subnormal.
Il existe des difficultés particulières pour le langage et une énurésie intermittente.

OBSERVATION N° I8

Thierry S.

Post mature de I5 jours, il pesait 4,050 Kg à la naissance.

Dès les premiers jours, la mère note une macroglossie, responsable de difficultés d'alimentation et de gêne respiratoire.

Le diagnostic de l'hypothyroïdie est fait à 3 mois sur l'aspect de l'enfant :

- aspect peu éveillé et hébété
- visage en poire
- yeux cachés par des paupières bouffies
- peau blafarde, infiltrée
- extrémités discrètement cyanosées
- hypertrophie musculaire particulièrement nette au niveau des mollets
- le niveau mental est estimé à 6 semaines pour un âge réel de 3 mois

D'emblée, l'enfant est mis aux extraits thyroïdiens : 2 cg par jour

Les examens complémentaires vont confirmer le diagnostic :

- âge osseux : seul le point fémoral inférieur dysgénétique, est présent au niveau du genou
- cholestérol : I G 55
- après trois injections de I00 unités de T.S.H., alors que l'enfant recevait toujours l'extrait thyroïdien, la fixation thyroïdienne de l'iode I3I est :
  - de 4 % à la 6° heure
  - de I,6 % à la 48° heure

La scintigraphie montre l'absence de tout tissu thyroïdien.

Evolution :

à 8 mois
- il est toujours sous 2,5 cg d'extraits thyroïdiens
- il pèse 8 K 300
- il mesure 70 cm
- son éveil semble satisfaisant
- la dose est bien tolérée, mais l'enfant crie sans cesse dans la journée alors que le sommeil nocturne est respecté (largactil donné en supplément)

à I an - il existe un petit retard osseux et la dose est montée à 3 cg

à 2 ans - il reçoit 6 cg d'extraits thyroïdiens depuis 9 mois
- il marche depuis quelques mois et reste encore agité par moments

à 4 ans - il mesure I m
- il pèse I6 k I00
- il reçoit 7 cg d'extraits thyroïdiens

à 5 ans 6mois - il reçoit 8 cg d'extraits thyroïdiens
- son comportement est normal, mais il continue à uriner au lit et reste turbulent à la maison ; il ne présente cependant pas d'autres signes de surdosage

à 7 ans - il supporte bien les 8 cg d'extraits thyroïdiens
- le travail scolaire est satisfaisant (est en CEI)
- l'énurésie persiste mais semble en progrès ces derniers six mois

à 8 ans 9mois - il mesure I26 cm
- au WISC son niveau est le suivant :
  - Q.I. Verbal = III
  - Q.I. Performance = I00
  - Q.I. Global = I06

En Conclusion - Athyréose probable, dont les premiers signes sont notés dans les premiers jours de la vie. Le traitement est commencé à 3 mois.

L'évolution est satisfaisante à tous points de vue, mais on remarque l'existence de difficultés caractérielles, principalement prendant les premières années qui suivent l'instauration du traitement.

De même, une énurésie essentielle persiste au delà de 7 ans

Aucun signe de surdosage n'a été noté (surveillance régulière du pouls, du poids, de la taille, de l'âge osseux).

OBSERVATION N° I9

Patricia W.

L'enfant est vue, dans le service, pour la première fois à l'âge de 6 ans I/2, amenée pour un retard statural.

Dans les antécédents, on note que le développement psychomoteur de Patricia a été normal (I° dent à 6 mois, marche à I an) et qu'elle a été suivie pour anorexie mentale avec constipation vers 2 ans.

Dans les mois qui ont précédé la consultation, la mère remarque que sa fille est trop calme, triste, mais les résultats scolaires restent excellents ; elle est fatiguée (descend les escaliers avec difficulté) ; sa petite taille est de plus en plus marquée.

A l'examen, 6 ans 9 mois on note :

- une taille de I00 cm (-4D.S). La reconstitution de la courbe de croissance montre une cassure vers l'âge de I8 mois
- l'enfant est apathique
- il n'y a pas d'infiltration tégumentaire, pas de macroglossie, mais la peau est sèche et rugueuse
- l'âge osseux est situé aux environs de 3 ans
- le cholestérol est à 3,22 g/l
- la fixation d'I I32 montre :
  - 2° heure : 7 %
  - 4° heure : 7 %
  - 6° heure : 4 %
- la scintigraphie montre l'existence d'une très petite plage de fixation en position linguale
- l'iode protidique est à 2 gamma ‰
- le Q.I. est évalué à I05 avec une inhibition verbale

L'opothérapie est commencée à la dose de 5 cg/j

à 7 ans - après 3 mois d'EX.TH. à la dose de 5 cg, la mère note une certaine agitation avec sommeil perturbé, mais, l'appétit est meilleur

à 8 ans I/2
- elle reçoit 7,5 cg d'EX.TH. et mesure I23 cm (-I D.S)
- elle est euthyroïdienne, mais distraite, nerveuse, facilement inattentive en classe.
- son sommeil est toujours agité mais sans énurésie
- la mère se plaint du mauvais rendement scolaire
- on décide de passer à 3 gouttes/jour de thyroxine

à 9 ans
- elle a comblé son retard statural puisqu'elle mesure I28cm
- l'âge osseux est de 8 ans environ
- les résultats scolaires se sont améliorés depuis que les doses ont été baissées (8° sur 28 élèves) et elle est beaucoup moins nerveuse

à IO ans
- elle est toujours à 3 gouttes de thyroxine
  En effet, un essai à une dose supérieure a dû être cessé car les résultats scolaires avaient fléchi.
- la puberté s'annonce (disque mammaire 2 cm)

à II ans I/2
- mesure I48 cm
- la puberté se déroule sans problème
- il existe des difficultés d'entente avec l'institutrice.
  On conseille donc de donner la thyroxine à la dose de 3 gouttes en période scolaire et 5 gouttes pendant les vacances

à I2 ans
- elle prend maintenant 4 gouttes de thyroxine
- les difficultés scolaires persistent (instabilité), alors que le traitement est, par ailleurs, bien supporté

à I2 ans I/2
- elle mesure I60 cm (+ 2 D. S), mais la taille des parents est au-dessus de la moyenne)
- un essai de 5 gouttes de thyroxine a entraîné une plus grande nervosité, avec des tremblements, des insomnies, une instabilité scolaire importante, d'où baisse des doses.

En Conclusion
- Thyroïde ectopique, décelée tardivement.

Le traitement a eu de bons résultats sur le plan somatique mais a entraîné des difficultés d'adaptation scolaire malgré un bon Q.D. et une surveillance clinique et radiographique évitant le surdosage.

I - CONDUITE D'OPPOSITION ET AGITATION PSYCHOMOTRICE

Après la lecture de ces quelques observations, on ne peut qu'être frappé par la nervosité qui suit d'une façon fréquente (mais non constante) l'instauration du traitement.

Les petits malades deviennent souvent opposants, parfois plus capricieux et plus coléreux que de coutume, perpétuellement en mouvement à la maison comme à l'école, cette agitation psychomotrice allant parfois jusqu'à la "manie" comme dans le cas de Gérard P. (obsv. I4). Le sommeil, également devient souvent agité.
cf obsv. 2 - I3 - I4 et I8.

Ce comportement laisserait facilement supposer un surdosage, mais cela ne se vérifie pas par ailleurs :(le pouls reste normal ; il n'y a pas de troubles digestifs ; pas de sueur ; pas d'amaigrissement ; l'âge statural et l'âge osseux correspondant aux normes).

La dose thérapeutique ne pourra être maintenue que si les parents et le milieu scolaire font preuve d'une patience suffisante devant ces enfants devenus insupportables.(On comprend là l'aide majeure que peut apporter un milieu familial tolérant).

Selon certains auteurs, (MONEY - CANLORBE), cette période d'adaptation dure environ 2 ans. Pour notre part, nous l'avons parfois observée pendant bien plus longtemps, en particulier chez Gérard P.(obsv. I4). Il est vrai que sa nervosité, après avoir été véritablement excessive pendant les premières années du traitement, a persisté mais s'est tout de même atténuée.

A l'opposé, MONEY signale qu'un certain nombre de sujets, malgré le traitement, restent hypokinétiques et semblent hypothyroïdiens alors qu'ils ne le sont pas.

Cela pourrait être le cas de Gérard M. (obsv. IO), myxoedème traité dès l'âge de 4 mois et qui, à 7 ans I/2, reçoit un traitement de 7 cg d'EX.TH.
Le travail scolaire est moyen, le comportement apparemment normal, mais la mère signale encore une grande lenteur, principalement dans les jeux et activités libres.

Ces deux possibilités de réponse au traitement (agitation ou persistance de l'apathie), soulèvent l'hypothèse d'une sensibilité du système nerveux central différente selon les sujets :

- Certains ne tolèrent que de petites doses (cf. Gérard P. obsv. I4), qui, à 8 ans, pour 24 Kg ne reçoit que 5 cg d'EX.TH. ; sa soeur, (obsv.I3) au même âge, ne reçoit que 4 cg ; et Sylviane (obsv. I2), à 8 ans également, en prend 5 cg.

A l'extrême, il semble même parfois exister une intolérance à l'extrait thyroïdien ; R. FRANCOIS rapporte en effet l'observation d'une myxoedémateuse ne pouvant supporter cette thérapeutique (énervement, insomnies, palpitations, vomissements, diarrhée liquide, pour une dose de 6 cg à I6 ans) ; l'extrait thyroïdien est alors remplacé par la T3 qui est beaucoup mieux supportée.
De même, chez certains de nos sujets, nous avons été amenés à remplacer l'extrait thyroïdien par la T3 ou la T4 (cf Stéphane B. obsv. 2 ; Sylviane P. obsv. I2 ; Jocelyne P. obsv. I3).

- En revanche, d'autres ne sont euthyroïdiens qu'avec des doses beaucoup plus fortes (ex : Daniel R. obsv. I7 à 8 ans prend 20 cg d'EX.TH. pour 25 Kg ; Bruno M. obsv. II, à 9 ans, en tolère I5 cg et Noël G. obsv. (5) - à I4 ans, supporte I2 gouttes de thyroxine).

Il faut rappeler à ce sujet qu'à partir de la pré-puberté et jusqu'à la fin du développement squelettique, la consommation d'hormone thyroïdienne est très élevée, beaucoup plus importante qu'à l'âge adulte : Monsieur DECOURT signale le cas, par exemple, d'un malade prenant jusqu'à IOO cg d'EX.TH.

Il ne semble pas qu'on puisse établir une relation entre le niveau d'intelligence du sujet et la dose reçue.

On peut alors se poser le problème de savoir comment régler la dose d'hormone thyroïdienne dans les cas extrêmes d'hyperactivité ou d'apathie, quand le malade apparaît par ailleurs euthyroïdien :

- Chez les enfants qui restent trop lents, des doses supérieures n'apportent pas de progrès notables (cf MONEY).

- Dans les états d'hyperkinésie, chez les très jeunes enfants, l'évolution mentale est trop relative au traitement pour pouvoir justifier d'une baisse de la dose thérapeutique ; chez les enfants plus grands, il peut être utile, non pas de diminuer les doses de façon permanente mais de les adapter en baissant par exemple un peu pendant les périodes scolaires et en augmentant pendant les périodes de vacances (cf Patricia W. obsv. I9).
Parfois, la diminution de la dose peut être évitée par l'adjonction d'un calmant (Stéphane B. obsv. 2 ; halopéridol faible ; Gérard P. obsv. I4: théralène plus largactil ; Thierry S. obsv. I8 : largactil).

II ENURESIE

Dans notre étude, l'énurésie nocturne a pu être notée 7 fois sur I9 (obsv. 2 - 6 - I2 - I4 - I7 - I8).

La baisse des doses entraîne fréquemment une amélioration de cette infirmité ; l'arrêt temporaire du traitement la fait même parfois complètement disparaître (cf obsv. I2 - I4)

Au contraire, pendant les périodes d'anxiété, on constate une aggravation du trouble (Jocelyne P. obsv. I3 : énurésie qui s'aggrave pendant les périodes précédant les examens scolaires ; Daniel R. obsv. I7, l'énurésie réapparaît après l'arrachage d'une dent).

Le tofranil semble apporter une aide efficace sur ce plan, allant parfois jusqu'à contrôler totalement le trouble (Stéphane B. obsv. 2 ; Gérard P. obsv. I4).

Il ne semble pas y avoir de relation directe avec un sommeil spécialement agité. Des études électroencéphalographiques faites pendant le sommeil montrent, qu'au contraire, chez les sujets sous traitement, le sommeil est plus profond. (A. KALES).

III DEVELOPPEMENT DU LANGAGE

Il n'est pas rare d'observer chez les hypothyroïdiens des difficultés dans l'apprentissage du langage.

Les myxoedémateux traités font des progrès si lents dans ce domaine qu'ils ne peuvent par exemple réussir les épreuves de langage de 2 ans à un âge chronologique de 3 ou même 4 ans. (cf Gérard P. obsv. I4, chez qui le langage est si en retard, qu'on envisage au début la possibilité d'une surdité qui n'est pas confirmée ultérieurement).

Le niveau mental de ces enfants n'est alors pas encourageant ; mais, deux ou trois ans plus tard, après le début de communication verbale, ces mêmes sujets obtiennent un niveau subnormal ou supérieur à la moyenne. (cf toujours Gérard P. obsv. I4)

Ils passent par des périodes parfois prolongées où sont notées de grandes difficultés dans le mécanisme vocal du langage : ils restent longtemps au stade "bébé" où certaines consonnances sont omises ou articulées de façon incorrecte. (Daniel R. obsv. I7 ; Stéphane B. obsv. 2).

Les distorsions qui en résultent rendent parfois la compréhension si difficile que seule la mère est capable d'interpréter les phrases.

Ces difficultés sont responsables d'une inhibition tant que les troubles persistent et la situation créée par un test de niveau mental les défavorise donc énormément.

Dans quelques cas, cette inhibition verbale est partielle : les réponses sont pauvres ou données dans un chuchotement incompréhensible alors que les parents signalent que leur enfant parle presque couramment à la maison. (cf Daniel R. obsv. I7).

De même, ces enfants parlent avec davantage de facilité lorsqu'ils ne sont pas interrogés sur un thème donné et qu'ils n'ont pas à répondre à des questions précises. Leur maîtrise du langage n'est pas encore parfaite.

Plus tard, des difficultés résiduelles peuvent se rencontrer mais ne sont pas inévitables (troubles de l'articulation ; tendance à bégayer ; difficulté à prononcer certains phonèmes ; à percevoir les mots dans leur ensemble : ce que MONEY appelle dysgestaltisme).

Bien qu'il soit exceptionnel que ces problèmes persistent chez des sujets ayant obtenu de bons résultats mentaux, ils ne sont pas exclusivement l'apanage des mauvais Q.I.

Dans notre étude, ces troubles du langage sont observés 6 fois sur I9. Deux fois, ils sont toujours présents tardivement (à IO et I4 ans ; les Q.I. respectifs de ces enfants étant de 65 et 60).

Dans les autres cas, les troubles disparaissent progressivement pour n'être plus que minimes ou totalement absents vers 8 ans. Le Q.I. de ces enfants est alors de IOO - IO4 - 70 et IOO.

MONEY, lui, signale dans son étude que sur 60 enfants, IO de plus de 8 ans rencontrent des difficultés persistantes sur le plan du langage. Le meilleur Q.I. atteint 9I ;les autres s'échelonnent de moins de 20 à 83.

C O N C L U S I O N

L'attitude du médecin face à l'hypothyroïdie ne doit pas être systématiquement pessimiste, sa responsabilité est doublement engagée : d'une part, dans la nécessité d'un diagnostic et d'un traitement établis précocement ; d'autre part, dans la surveillance régulière, attentive et stricte de l'opothérapie, ne s'arrêtant pas à l'avis des parents mais aux signes objectifs constatés lors des examens.

Les chances d'obtenir des résultats encourageants sont tributaires de plusieurs éléments qui peuvent se résumer par la durée minimum de privation en hormone thyroïdienne dans les deux premières années de la vie.

Notre étude confirme en cela les observations faites antérieurement.

Si le début précoce de l'hypothyroïdie fait craindre une forme sévère de la maladie, cet élément ne peut seul conditionner un mauvais résultat et un niveau mental pratiquement normal peut-être espéré une fois sur trois.

L'étude de l'intensité initiale de l'hypothyroïdie bien que difficilement analysée, montre que dans les formes sévères, un très mauvais résultat est noté une fois sur deux, alors que la proportion est beaucoup plus faible dans les hypothyroïdies modérées (aucun niveau inférieur à 50 n'est noté).

La cause de l'hypothyroïdie par la carence relative en hormone thyroïdienne réalisée doit être retenue.

Une athyréose doit faire craindre une mauvaise réponse alors que les ectopies réalisent différentes formes cliniques (sévères, modérées, frustes) et permettent d'expliquer l'évolution favorable de certains myxoedémateux qui, malgré une insuffisance thyroïdienne précoce et sévère,

acquièrent, s'ils sont correctement traités, un bon développement mental.

Les hypothyroïdies avec glande en place recouvrent différentes causes et l'étude du niveau mental atteint varie avec les différentes études.

Le traitement, quant à lui, joue un rôle primordial dans le groupe des hypothyroïdies sévères et précoces : tout retard apporté à un traitement correct a des conséquences graves pour l'avenir intellectuel de ces enfants. Par contre, pour les hypothyroïdies apparues après l'âge de un an, ce facteur est moins déterminant, bien que non absolu,en particulier pour les cas diagnostiqués tardivement dont l'interrogatoire et l'âge osseux permettent de situer le début du trouble avant la deuxième année.

Un second problème doit être étudié chez ces enfants afin que les possibilités intellectuelles de ceux-ci soient utilisées au mieux : en effet, même lorsque les conditions sont favorables, les difficultés thérapeutiques et les problèmes d'éducation que posent ces enfants vont contraindre le médecin et les parents à beaucoup d'attention et à s'adresser à une équipe de psychologues et d'éducateurs spécialisés.

Avant le traitement le myxoedémateux est calme,apathique, inerte ; l'opothérapie va être responsable d'une agitation psychomotrice parfois intense. Si durant les deux premières années, les risques d'un mauvais développement mental sont trop grands pour réduire les doses ; chez l'enfant plus grand, cette adaptation s'avère nécessaire afin que la vie scolaire ne soit pas trop perturbée.

Les troubles du langage vont encore défavoriser ces enfants : l'apprentissage est retardé, géné par des troubles de l'élocution ; on devra tenir compte de ces éléments lors de la passation des tests psychologiques.

En outre, l'énurésie est fréquemment retrouvée chez nos hypothyroïdiens traités : elle semble nettement induite par le traitement, se manifeste au-dessus d'une dose seuil et est peut-être majorée par les problèmes psychologiques. Ces trois éléments relèvent d'une sensibilité cérébrale au traitement et ne correspondent pas dans nos observations à un surdosage (pouls - trouble digestif - température - âge osseux restent dans les normes). Ces troubles traduisent un retard de "l'acquisition de la maîtrise

de soi", les difficultés sont grandes lorsque l'attention, l'abstraction ou la mémoire sont demandées. On remarque que, seuls certains enfants vont présenter ces difficultés sans que l'on puisse relever de corrélation avec le niveau mental ou l'étiologie.
De ces difficultés, il faudra prévenir les parents : ils doivent s'attendre à la survenue de problèmes caractériels variables dépendant de l'âge auquel l'opothérapie est commencée et se préparer à être patient, compréhensif, tolérant durant la période initiale.

Comme nous l'avons vu, il convient d'adapter la dose du traitement: l'extrait thyroïdien est le plus souvent prescrit, mais mal standardisé il sera parfois avantageusement remplacé par la thyroxine ou le triiothyronine qui se rapprochent davantage des sécrétions physiologiques. Des sédatifs, des thymoanaleptiques seront des adjuvants parfois utiles.

Ainsi cette attention thérapeutique pourrait dans une certaine mesure expliquer les meilleurs résultats obtenus dans les petites séries ou les malades sévèrement contrôlés utilisent au mieux leurs possibilités.

Vu le Président de Thèse :

Professeur MALLET.

Vu le Doyen de la Faculté :

Jean FREZAL

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Robert MALLET.

BIBLIOGRAPHIE

I ALDRICH CA. - AMATRUDA C.S. and CULOTTA C.S.

effect of thyroid therapy on mental and physical groth of cretinous infants
Am. J. dis. child. 52 III7. I932

2 ANDERSEN H.

studies of hypothyroidism in children
Acta paediat 50 (suppl. I25) I03. I96I

3 ARON C.

essai sur le pronostic mental du myxoedème congenital
thèse Med. Paris I959

4 AVIGNON M.D.

the prognosis of congenital hypothyreosis judged from a larger material
Acta paediat. UPPSALA I955 (supp. I03)

5 BAKER S.B.

effect of thyroid status on succinate oxydation by various tissues of the rate
Endocrinology 57 4I4 I955

6 BEIERWALTES W. and MATOVINOVIC

transplacental transfer of thyroxine in the beagle
forthy fifth annual meeting of the endocrine society
Atlantic city N S june I963

7 BERNHEIM M. BERGER M. UZAN R. CHAMBON S.

les causes du myxoedème congenital et l'aspect génétique des maladies thyroïdiennes
Semaine hop. Paris I956 - 32 4I04-4II2

8 BERNHEIM M. BERGER BERTRAND FREDERICH

le pronostic du myxoedème congénital
Presse médicale I96I 69 2I82 - 84

IO BERTHIER

le myxoedème infantile
thèse médecine Nancy I963

I0 BLAIM A. and all

analysis of the development of children with congenital hypothyroidism after many years of treatment
pol med. J. 6 I267 75 I967

II BRUCH H. and Mc CUNE DS

mental development of congenitally hypothyroid children ; its relation to physical developement and adequacy of treatment
Am. J. dis. children 67 205 I944

I2 CANLORBE P.

l'avenir éloigné du myxoedémateux
journées de pédiatrie I959 (Chateau de Longchamp)

I3 CANLORBE P. CHEFNEUX A.

le reflexogramme achilleen chez l'enfant
ann. Ped. I965 4I 325 346

I4 CARR A. BEIERWALTES W.H. RAMAUD G. DODSON V.N.

the effect of maternel thyroid function on fetal thyroid fonction and development
J. Clin. Endocrinol. I9 I I959

I5 CAVET J.W. and SELJERKOG S.R.

preparation of thyroglobulin
J. Physio Chim. I933 IOO 26

I6 CHAPTAL et Coll.

etude sur le myxoedème de l'enfant : le myxoedème congénital par hypo ou agenesie thyroïdienne et le myxoedème d'origine cérébrale chez les encéphalopathes
Arch. Franc. Pedia : I956 I3 509 - 536

I7 CROSS H.E. and all

a goitrous cretinism and muscular hypertrophy
Pediatrics 4I 4I3 I968

I8 DECOURT J. FAUVERT R. DE GENNES J.L.

myxoedème avec goître par trouble de l'hormonosynthèse intrathyroïdienne d'apparition tardive chez un adulte
Ann. endocrino I962 23 22I 224

I9 DECOURT J. CANIVET J.

Myxoedème congenital traité pendant 20 ans avec un résultat quasi parfait
Ann. endocrino I948 9 3 235 46

20 DECOURT J. DE GENNES J.L.

traitement des insuffisances thyroïdiennes de l'adulte
revue du Praticien TI8 N° I4 2I87

2I DESBUQUOIS et Coll

4 cas d'ectopie thyroïdienne traités tardivement
Arch. Franc. Pediat. I969 2 234

22 DUSSAULT U.V. et Coll.

studies of serum triiodothyronine concentration in maternal and cord blood : transfert of T3 across the human placenta
the Journal of clinical Endocrinology and metabol
Vol 29 APRIL 69 N° 4 p. 595

23 EAYRS J.T. and TAYLOR

the effect of thyroid deficiency induced by methythiouracil on the maturation of the central nervous system
J. Anatomy 85 350 I95I

24 FISHER D.A. and all

thyroid function in the term fetus
Pediatrics 44 4 526 I969

25 FRANCOIS R.

intolérance à l'extrait thyroïdien chez un myxoedémateux
Pédiatrie I957 I2 8 943 45

26 FREDERICH A.

le pronostic du myxoedème congenital. A propos de 65 observations
Thèse LYON I959

27 FRENCH F.S. and VAN WYK J.J.

Etiologie and physiopatholgy of congenital hypothyroidism
in CRISPELL K. editor : CURRENT CONCEPTS
IN HYPOTHYROIDISM, LONDON I963 PERGAMON Press

28 FRENCH F.S. and VAN WIK J.

fetal hypothyroidism
the Journal of pediatrics Vol 64 N° 4 I964

29 GALINA M.P. AVNET N.L. and EINHORN A.

Iodids during pregnancy, a apparent cause of neonatale death
NEW ENGLAND J. Med. 267 II24 I962

30 GANTT WH. and FLEISCHMANN W.

effect of thyroid therapy on the conditional reflex function in hypothyroidism
Am. J. Psychiat. I04 673 I948

3I GESELL A. AMATRUDA C.S. and CULOTTA CS.

effect of thyroid therapy on the mental and physical growth of cretinous infants
Am. J. Dis children 52 III7 I936

32 GUAMEY D.K. FARRIAUX J.P. FONTAINE G.

la conduite et la surveillance du traitement des insuffisances thyroïdiennes de l'enfant
Etude critique de 48 cas
LILLE Med. I969 I4 7 764 77I

33 GOODKIND R.P. and HIGGINS H.L.

Hypothyroidism in infants and children with reference to the ultimate prognosis concerning intelligence and to the withdrawal of thyroid as a diagnostic measure
NEW ENGLAND J. Med. 224 772 I94I

34 GRUMBACH M.M. and WERNER S.C.

transfer of thyroid hormone across human placenta at term
J. Clin. Endocrinol. I6 I392 I956

35 HAGUENAU E.

rôle de l'ergastoplasme dans la secrétion
Biol. Med. (PARIS) I964 53 569 592

36 HALL P.F. and MYANT N.B.

passage of exogenous thyroxine and of iodine between mother and foetus in pregnant rabbits
J. Physiol. I33 I8I I956

37 HEIDELBERGER and PALMER W.W.

the preparation and properties of the thyroglobulin
J. Biol. Chem. I933 I0I 433 - 439

38 HERLANT M.

Le rôle de l'appareil de GOLGI dans la secrétion glandulaire
Biol. Med. (PARIS) I964 53 593 6I9

39 HIMWICH H.E. and all

effect of thyroid medication on brain metabolism of cretin
Am J. Psychiat. 98 489 I942

40 HODGES RE. EWANS T.C. BRADBURY J.T. and KEETTEL W.C.

the accumulation of radioactive iodine by human fetal thyroids
J. Cli. Endocrinol I5 66I I955

4I JAMES F. and all

neonatal thyroid function
the J. of pediatrics 68 559 I966

42 JOB J.C. et Coll.

évolution de la fixation thyroïdienne d'iode radioactif dans les hypothyroïdies congénitales
Arch. Franc. Ped. I967 24 I45 I52

43 JOSEPH R. CANLORBE P. et JOB J.C.

les hypothyroïdies par troubles congénitaux de l'hormonosynthèse
I8° Congrès des pédiatres de langue française
Genève I96I I - 44 - 48

44 KAUFMAN S.

protein bound iodine in human amniotic fluid
Pediatrics 68 p. 990 I966

45 KERLEY C.G.

end results in the cretin
Arch. Pediat. 57 432 I940

46 LAWSON D.

on the prognosis of cretinism
Arch. dis. childhood 30 755 I955

47 LELONG et Coll

annulation ou diminution de la fixation d'iode radioactif au cours de l'hypothyroïdie congénitale
Rev. Franc. et Clin. biol. I96I 6 355

48 LEWIS A.

A study of cretinism in London with especial reference to mental developement and problems of growth
Lancet I I505 I937

49 LIPTON L. and All

Cardiovascular effects of therapy in congenital hypothyroidism
Pediat. 66 79 I965

50 LOWREY G.H. BEIERWALTES W.H. ASLER R.A. CARR E.A.

Early diagnosis and prognosis in congenital hypothyroidism
Postgrad med. J. I960 27 33 39

5I LUBOW and all

Clinical studies on the relationship between psychosis and the regulation of thyroid gland activity
Psychosom med. 28 377 (June I965)

52 MADOFF LAWRENCE

Elevated sweat chlorides and hypothyroidism
The J. of pediatrics I968 73 2 p. 244

53 MENDEZ BAUER et Coll

Influence de l'extrait thyroïdien sur le tonus et la contraction de la vessie urinaire dans l'hypothyroidie
Presse Med. I956 64 I6 357 58

54 MONEY J.

Psychologic studies in hypothyroidism with recommendations for case management
Arch. Neurol. Psychiat. 76 296 I956

55 NEIMANN N. PIERSON M. MARTIN S. SAPELLIER J.

L'ectopie de la thyroïde, cause principale de l'hypothyroïdie infantile
Presse Med. I968 76 659 663

56 NEIMANN N. PIERSON M. MARTIN S.

Hypothyroïdie par trouble du développement et lésions inflammatoires du corps thyroïde
I8° Congrès ped. de langue française
I96I I 89 I57

57 NEIMANN N. PIERSON M. MICHEL R. MARTIN J. et SAPELLIER J.

Les hypothyroïdies infantiles avec glande thyroïde en place normale
Arch. franc. ped. I966 23 p. I29

58 NEIMANN N. PIERSON M. et BERTHIER X.

le pronostic mental du myxoedème infantile
Arch. franc. ped. I963 20 I47 I59

59 NIKITOVITCH M. and KNOBIL E.

Placental transfer of T.S.H. in the rat
J. Clin. endocrino I5 837 I955

60 OSARIO and MYANT N.B.

The passage of thyroid hormone from mother to fetus and its relatio to fetal development
Brit. Med. Bull. I6 I59 I960

6I PARKING G. and GREEN J.A.

Pregnancy occuring in cretinism and juvenile and adult myxoedème
J. Clin. endocr. 3 466 I943

62 PENEL G. and Coll

thyroïde ectopique parahyoidienne médiame
Arch. Franc. Ped. I969 p. 925

63 PETERSON R.R. and YOUNG W.G.

the problem of placental permeability for thyrotrophin propylthiouracil and thyroxine in the guinea pig
Endocrinology 50 2I8 I952

64 PICKERING D.F. and KOUTAXIS N.E.

thyroid function in the fetus of the monkey
J. Endocrinol. 23 267 I96I

65 PICKERING D.E. and FISCHER D.A.

a review of therapeutic concepts relating to hypothyroidism in children
J. Chron. Dis. 7 242 I958

66 RADWIN I.S. MICHELSON J.P. BERMAN A.B. and KRAMER B.

end results in treament of congenital hypothyroidism, followup study of physical mental and behavioral development
Am. J. Dis. child. 78 82I I949

67 RAY E.W. STERLING K. and GARNER L.

congenital cretinism associated with I.I3I therapy of the mother
A.M.A. J. Dis child. 98 506 I959

68 ROSS D.A. and SCHWA K.S.

the cortical alpha rythm in thyroid disorders
Endocrinology 25 75 I939

69 ROSSIER JOB

myxoedème acquis chez l'enfant
Arch. Franc. Pediat. I966 23 23 30

70 ROSSITER R.S.

thyroid and brain respiration
J. Endocrinol 2 I65 I940

7I SAPELLIER J.G.

les hypothyroïdies infantiles avec glande thyroide en place normale
Thèse Med. NANCY I965 (3I)

72 SIZONENKO P.C. et JOB J.C.

Le retard simple dela puberté

in journées Parisiennes de Pédiatrie I969 FLAMMARION

73 SMITH D. BLIZZARD WILKINS

the mental prognosis in hypothyroidism on infancy and childhood
J. Pediatrics I9 IOII I957

74 STANLEY E.

influence of neonatal hypothyroidism and of thyroxine on the acethylcholinesterase and cholinesterase activities in the developping central nervous system of the rat
Endocrinology 80 I069 I967

75 TONK C.M.

Mental illness in hypothyroidism patients
Brit J. Psychiat. II0 706 7I0

76 TOPPER A.

mental achievment of congenitally hypothyroid children : a followup study of 20 cases
Am. J. Dis child. 8I 233 I95I

77 TUBIANNA M. et VALLEE G.

etude de la fonction thyroidienne chez l'enfant grâce à l'iode radioactif
Pathol. Biol. I959 7 I259

78 TUBIANA M.

Iode radioactif et exploration fonctionnelle du corps thyroide
Path. Biol. I963 II I070 I083

79 WILKINS L.

the diagnosis and treament of endocrine disorders in childhood and adolescence
Charles C. THOMAS Publisher SPRINFIELD I957

80 WILLIAMS H. BEIERWALTES

thyroid hormone secretion by the fetal thyroid gland
Endocrinology 80 545 I967

8I YOUNG B. NADLER N.S.

Elaboration of thyroglobulin in the thyroid follicle
Endocrinology I964 74 333 353

79 WILKINS L.

the diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence
Charles C. THOMAS Publisher SPRINGFIELD 1957

80 WILLIAMS H. SEIFERMAITES

thyroid hormone secretion by the fetal thyroid gland
Endocrinology 80 544 1967

81 YOUNG B. MADLER M.S.

Elaboration of thyroglobulin in the thyroid follicle
Endocrinology 1954 74 333 353